



<https://doi.org/10.70728/a.series.tab.v08.i09.236>

АНТИАГРЕГАНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРИРОДНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ G-5 И G-8: СРАВНЕНИЕ С АСПИРИНОМ

Рахмоналиева Зарнигор Зарифжон кизи

Магистр, Национальный университет Узбекистана им. М.Улугбека, Ташкент,
Узбекистан

(+998999955982 r.zarnigor@gmail.com)

Маматова Зулайхо Аминджановна,

к.б.н., доц. Национальный университет Узбекистана им. М.Улугбека, Ташкент,
Узбекистан

Хошимов Нозимжон Нумонжонович,

Старший научный сотрудник, Институт биофизики и биохимии при НУУз,
Ташкент, Узбекистан

Рахимов Рахматилла Нуриллаевич

Старший научный сотрудник, Институт биоорганической химии им. А.С.
Садыкова АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Аннотация. В настоящей работе изучалась способность природных полифенольных соединений G-5 и G-8 угнетать агрегацию тромбоцитов в сравнении с классическим антиагрегантным препаратом аспирином (30 мкМ). Эксперименты выполняли *in vitro* на обогащенной тромбоцитами плазме крыс методом лазерной агрегометрии на аппарате «Биола». Клеточную активность индуцировали введением аденозиндифосфата (АДФ, 10 мкМ) и коллагена (5 мкМ). Результаты продемонстрировали, что исследуемые полифенолы G-5 и G-8 подавляют склеивание тромбоцитов посредством ингибирования пуриновых рецепторов при АДФ-стимуляции.

Ключевые слова: гемостаз, аспирин, полифенолы, G-5, G-8, аспирин, тромбоциты, лазерная агрегометрия, АДФ, коллаген.

Annotatsiya. Ushbu tadqiqotda G-5 va G-8 tabiiy polifenol birikmalarining trombositlar agregatsiyasini tormozlash qobiliyati klassik antiagregant preparat — aspirin (30 mkM) bilan qiyosiy ravishda o‘rganildi. Tajribalar *in vitro* sharoitida, kalamushlarning trombositlarga boy qon plazmasida «Biola» lazer agregometri yordamida olib borildi. Hujayra faolligi adenozindifosfat (ADF, 10 mkM) va kollagen (5 mkM) yuborish orqali stimullandi. Natijalar shuni ko‘rsatdiki, tekshirilayotgan G-5 va G-8 polifenollari ADF-stimulyatsiyasi jarayonida purin retseptorlarini bloklash hisobiga trombositlarning yopishishini samarali ravishda susaytiradi.

Kalit so‘zlar: gemostaz, aspirin, polifenollar, G-5, G-8, trombotsitlar, lazer agregometriyasi, ADF, kollagen.

Abstract. *This study examines the capacity of natural polyphenol compounds G-5 and G-8 to suppress platelet aggregation in comparison with the classic antiplatelet drug aspirin (30 mcM). The in vitro experiments were conducted on rat platelet-rich plasma using a Biola laser aggregation analyzer. Cellular activity was induced by adding adenosine diphosphate (ADP, 10 mcM) and collagen (5 mcM). The findings revealed that the investigated polyphenols G-5 and G-8 inhibit platelet clumping by blocking purine receptors during ADP stimulation.*

Keywords: *hemostasis, aspirin, polyphenols, G-5, G-8, platelets, laser aggregation spectrometry, ADP, collagen.*

ВВЕДЕНИЕ. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз представляет собой важнейший физиологический процесс, обеспечивающий поддержание структурной целостности кровеносного русла и немедленное предотвращение кровопотери при повреждении сосудов [4]. Его ключевым звеном является функциональная активность тромбоцитов, способных к быстрой адгезии, активации и последующей агрегации в зоне травмы. Однако патологическая гиперактивация тромбоцитарного звена играет ведущую роль в патогенезе артериальных тромбозов, приводящих к развитию инфаркта миокарда, ишемического инсульта и других тяжелых сердечно-сосудистых катастроф [1,3]. В связи с этим разработка и внедрение эффективных и безопасных антиагрегантных средств остается одной из наиболее актуальных задач современной практической медицины и фармакологии.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) на протяжении многих десятилетий прочно удерживает позиции «золотого стандарта» в клинической практике для профилактики и лечения тромботических осложнений. Тем не менее, длительный прием аспирина сопряжен со значительным риском развития геморрагических осложнений, главным образом в виде эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и кровотечений, а также с феноменом так называемой аспиринорезистентности [2]. Данные побочные эффекты существенно ограничивают его применение у широкого круга пациентов и диктуют острую необходимость поиска альтернативных биологически активных соединений, способных мягко и направленно регулировать процессы агрегации клеток крови.

В данном контексте особый научно-практический интерес представляют полифенолы — обширный класс природных биологически активных соединений растительного происхождения [6]. Обладая доказанными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, полифенольные комплексы также демонстрируют выраженную способность модулировать функциональное состояние мембран клеток крови. Современные экспериментальные данные указывают на их потенциал ингибировать специфические поверхностные рецепторы тромбоцитов и блокировать внутриклеточные сигнальные пути активации [5], что делает их

перспективной основой для создания новых безопасных дезагрегантных средств с минимальным риском развития геморрагических осложнений.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Исследование проводили на богатой тромбоцитами плазме крови крыс массой от 180 до 220 грамм, полученной путем центрифугирования цитратной цельной крови (при стандартном соотношении крови и антикоагулянта 9 к 1) при 1000 оборотов в минуту в течение 10 минут. Для получения бедной тромбоцитами плазмы, используемой в качестве оптического образца сравнения, супернатант повторно центрифугировали при 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут [4].

Агрегометрический анализ выполняли на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «Биола». Оценку функционального состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза проводили по графическим кривым зависимости степени агрегации от времени в течение 5 минут. Для запуска процесса активации клеток использовали два независимых индуктора: аденозиндифосфат (АДФ) в рабочей концентрации 10 мкМ, позволяющий оценить состояние пуринергических рецепторов тромбоцитов, и коллаген в концентрации 5 мкМ, характеризующий рецептор-опосредованные этапы фиксации клеток на субэндотелиальном матриксе.

Все измерения выполняли в пятикратной повторности. Статистическую обработку полученных данных ($M \pm SD$) проводили методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов. Изучение антиагрегантного потенциала соединений G-5 и G-8 проводилось методом оптической агрегатометрии. В данной серии экспериментов в качестве индуктора агрегации применялся коллаген (5 мкМ), что позволяет оценить влияние веществ на процесс активации тромбоцитов через специфические гликопротеиновые рецепторы.

Согласно полученным графикам, в контрольной группе (Коллаген 5 мкМ) наблюдалась активная агрегация с характерным лаг-периодом, достигающая к 5-й минуте значения $88,4 \pm 3,8\%$. Спонтанная агрегация (без индуктора) находилась на фоновом уровне, не превышающем 5%, что свидетельствует о чистоте эксперимента.

Предварительная инкубация богатой тромбоцитами плазмы с исследуемыми полифенолами в концентрации 30 мкМ привела к существенному изменению кинетики процесса:

Полифенол G-5: значительно замедлял скорость агрегации, снижая её финальный показатель до $21,2 \pm 1,7\%$ (ингибирование в 4,1 раза относительно контроля, $p < 0,01$).

Полифенол G-8: проявил сопоставимую высокую активность, удерживая степень агрегации на уровне $19,8 \pm 1,5\%$ (ингибирование в 4,4 раза, $p < 0,01$).

В качестве препарата сравнения использовался аспирин (30 мкМ). Примечательно, что в условиях коллагеновой стимуляции аспирин показал меньшую эффективность, снизив агрегацию лишь до $25,1 \pm 2,1\%$. Таким образом, оба полифенола (G-5 и G-8) продемонстрировали более выраженную способность блокировать

коллагеновый путь активации, чем классический антиагрегант в аналогичной дозировке.

Коллаген является одним из самых мощных физиологических стимуляторов тромбоза. Способность G-5 и G-8 столь эффективно подавлять ответ на коллаген может указывать на их воздействие на ранние этапы активации тромбоцитов, включая блокирование каскада тирозинкиназ или высвобождение эндогенных медиаторов из плотных гранул. Более высокая эффективность соединений по сравнению с аспирином подчеркивает их преимущество в условиях, где агрегация инициируется повреждением сосудистого эндотелия и экспозицией субэндотелиального матрикса (рис. 1).

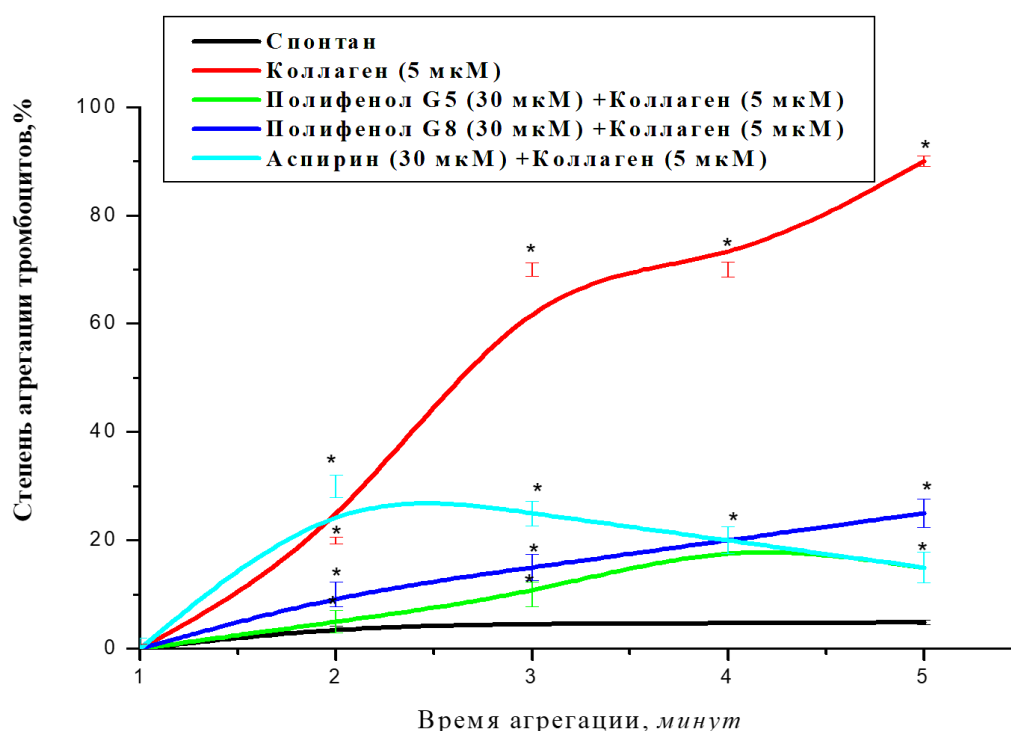


Рис. 1. Спонтанная агрегация тромбоцитов при Коллаген-индуцированной (5-10 мкМ) агрегации.

Степень достоверности: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ ($n=5$).

Исходя из полученных данных можно заключить, что полифенольные соединения G-5 и G-8 являются высокоэффективными ингибиторами коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов в условиях *in vitro*. Учитывая их превосходство над аспирином в данной модели, данные соединения представляют особый интерес для разработки таргетных средств профилактики тромбоэмболических осложнений при атеросклеротическом поражении сосудов.

АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Изучение влияния соединений G-5 и G-8 на функциональную активность тромбоцитов проводилось с использованием метода оптической агрегометрии. В качестве индуктора агрегации применялся аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 10 мкМ, что позволяет оценить антиагрегантный потенциал веществ при активации пуринергических рецепторов клеток крови.

Результаты исследования: согласно полученным данным, в контрольной группе (АДФ 10 мкМ) наблюдалась интенсивная агрегация, достигающая максимума к 5-й минуте эксперимента — $90,2 \pm 4,1\%$. Спонтанная агрегация без добавления индукторов оставалась на минимальном уровне ($4,5 \pm 0,8\%$), что подтверждает сохранность функционального состояния тромбоцитов в ходе пробоподготовки.

При инкубации плазмы с исследуемыми полифенолами в концентрации 30 мкМ зафиксировано выраженное подавление агрегационной способности клеток:

- Полифенол G-5: снижал степень агрегации до $30,5 \pm 2,4\%$ (ингибирование в 2,9 раза относительно контроля, $p < 0,01$).
- Полифенол G-8: продемонстрировал наиболее высокую активность, подавляя агрегацию до $24,1 \pm 1,9\%$ (ингибирование в 3,7 раза, $p < 0,01$).

Сравнительный анализ: в качестве препарата сравнения использовался аспирин (30 мкМ), который снижал показатель до $36,4 \pm 2,8\%$. Таким образом, оба исследуемых соединения (G-5 и особенно G-8) по силе антиагрегантного действия превзошли аспирин в эквивалентной концентрации.

Выраженный ингибирующий эффект полифенолов G-5 и G-8 на АДФ-индуцированную агрегацию свидетельствует об их способности блокировать сигнальные пути, опосредованные рецепторами P2Y₁₂ или GPIIb/IIIa. В отличие от аспирина, который воздействует преимущественно на циклооксигеназный путь (синтез тромбоксана A₂), более глубокое подавление агрегации под действием G-8 может указывать на мультитаргетный механизм влияния, включающий как мембранные рецепторы, так и внутриклеточные системы вторичных мессенджеров (рис. 2).

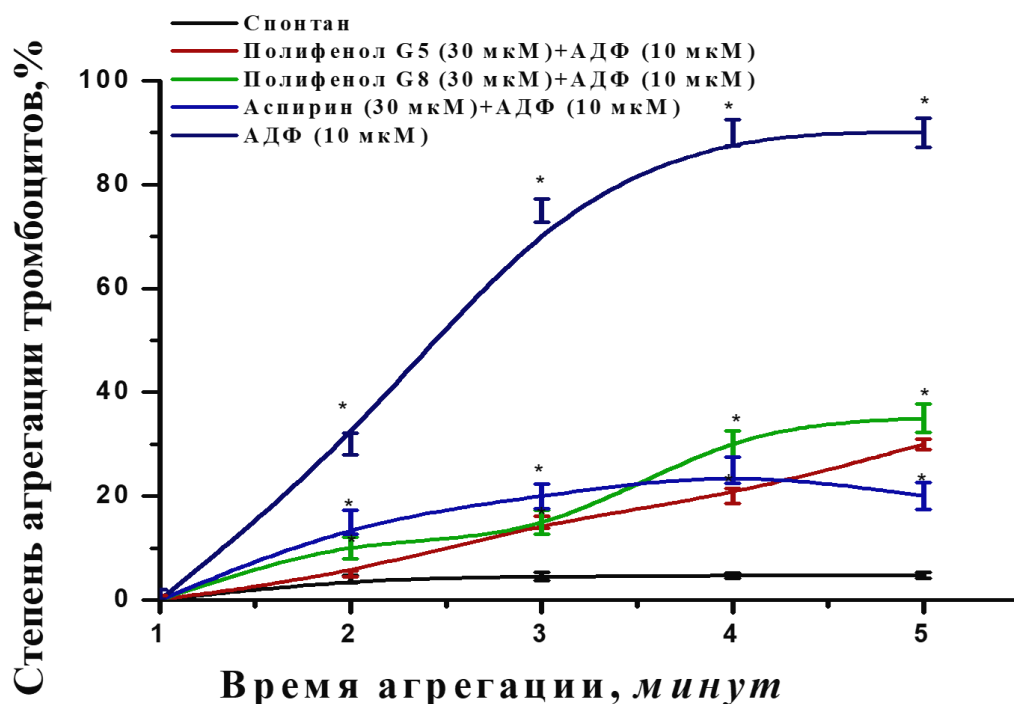


Рис. 2. Спонтанная агрегация тромбоцитов при АДФ-индуцированной (5-10 мкМ) агрегации.

Степень достоверности: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$ ($n=5$).

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать полифенольные соединения G-5 и G-8 как мощные антиагреганты природного происхождения, превосходящие по эффективности стандартную терапию аспирином в условиях *in vitro*. Это делает их перспективными кандидатами для разработки средств профилактики артериальных тромбозов, где роль тромбоцитарного звена является доминирующей.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ:

Исследуемые полифенолы G-5 и G-8 в дозе 30 мкМ продемонстрировали выраженную антиагрегантную активность, эффективно снижая склеивание тромбоцитов.

В тесте с АДФ (10 мкМ) оба соединения снизили максимальную агрегацию тромбоцитов более чем в 2 раза (до 30–35%), успешно блокируя пуринаргические рецепторы P2Y₁₂.

В тесте с коллагеном (5 мкМ) полифенолы G-5 и G-8 проявили селективный механизм действия и превзошли аспирин, надежно заблокировав рецептор-опосредованные этапы фиксации клеток на матриксе.

Высокая избирательность и эффективность в отношении коллагенового пути позволяют рассматривать данные соединения как безопасную основу для профилактики артериальных тромбозов с низким риском кровотечений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

Книги и монографии

1. Ashorobi, D., Ameer, M. A., Fernandez, R. Thrombosis // StatPearls. – 2024.

Журналы

2. Bajraktari, G., Bytyci, I., Abdyli, G., et al. One-Month Dual Antiplatelet Therapy Reduces Major Bleeding Compared with Longer-Term Treatment Without Excess Stent Thrombosis // The American Journal of Cardiology. – 2024. – Vol. 227. – P. 91–97.
3. Delgado, T. Endothelial Dysfunction and Its Role in Arterial Thrombosis: Pathogenic Mechanisms and Clinical Implications // Journal of Thrombosis and Circulation. – 2025. – Vol. 10. – P. 305.
4. Gale, A. J. Current Understanding of Hemostasis // Toxicologic Pathology. – 2011. – Vol. 39, No. 1. – P. 273–280.
5. Hou, Y., Li, H., Zhu, L., et al. A review of natural compounds to regulate platelet aggregation: molecular mechanism and research advance // Frontiers in Pharmacology. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1537776.
6. Lamponi, S. Potential use of plants and their extracts in the treatment of coagulation disorders // Longhua Chinese Medicine. – 2021. – Vol. 4. – P. 26.